

BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

- ②① N° du procès verbal de dépôt 158.911 - Paris.
②② Date de dépôt 10 juillet 1968, à 10 h 15 mn.
Date de l'arrêté de délivrance..... 23 février 1970.
Bulletin Officiel de la Propriété Industrielle.
« Brevets spéciaux de médicaments »..
⑤① Classification internationale..... A 61 k/C 07 c; C 07 d.

- ⑤④ Dérivés de l'acide anthranilique actifs contre les états inflammatoires.

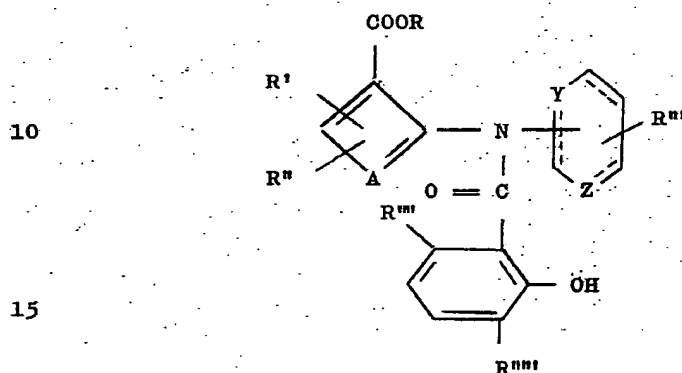
- ⑦② Invention de :
⑦① Déposant : ARIES Robert, 69, rue de la Faisanderie, Paris (16^e).

- ⑦④ Mandataire :

- ③③ ③② ③① Priorité conventionnelle : *Brevet d'invention dont la délivrance a été ajournée en exécution de l'article 11, § 7, de la loi du 5 juillet 1844, modifiée par la loi du 7 avril 1902.*

La présente invention se rapporte à des nouveaux médicaments utilisables comme agents antiinflammatoires, antirhumatismaux, analgésiques et/ou antipyrétiques.

Ces médicaments sont caractérisés par la présence d'un ou
5 plusieurs des composés définis par la formule générale ci-après :



Dans cette formule, A représente une chaîne homocarbonée ou
20 hétérocarbonée choisie parmi les suivants :

=CH-CH=CH-

=N-CH=CH-

=CH-CH=N-

=N-CH=N-

25 =CH-S-

de sorte que le noyau contenant A peut être un benzène, une pyridine, une pyrimidine ou un thiophène.

R représente un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle ;

R' représente une substitution facultative sur un atome de carbone
30 quelconque du noyau, cette substitution pouvant être un halogène ou un reste alcoyle ;

R'' représente une substitution facultative sur un atome de carbone quelconque du noyau, cette substitution pouvant être un reste alcoyle, un groupe alcoxy ou un groupe alcoylthio ;

35 R''' représente une ou plusieurs substitutions facultatives pouvant être un ou des restes alcoyle et/ou un ou des restes trifluorométhyle et/ou un ou des halogènes et/ou un ou des groupes nitro et/ou un ou des groupes alcoxy et/ou un ou des groupes alcoylthio et/ou un ou des groupes alcoxyméthyle et/ou un ou des groupes
40 alcoylthiométhyle et/ou un ou des groupes acyloxyméthyle ;

R'''' représente un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle ;

R'''' représente un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle ;

Y représente un atome d'azote ou un groupe CH ;

Z représente un atome d'azote ou un groupe CH ;

Y et Z peuvent aussi représenter chacun un groupe CH_2 , les liaisons en pointillés étant alors inexistantes.

Suivant la signification de Y et Z, le noyau les contenant peut être un benzène, une pyridine, une pyrimidine ou un cyclohexane.

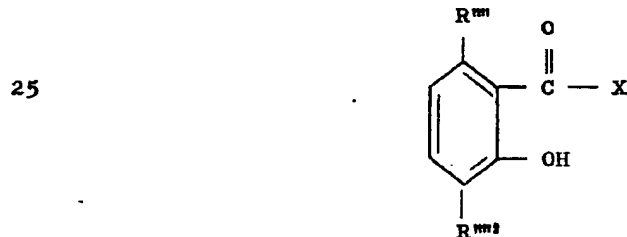
5 L'invention vise aussi les médicaments contenant un ou des sels formés par l'addition d'acides organiques ou minéraux aux composés ci-dessus définis possédant une fonction basique.

Sont également visés par l'invention, les médicaments contenant un ou des sels formés entre les composés définis ci-dessus et les
10 métaux ou les bases azotées lorsque R représente un atome d'hydrogène.

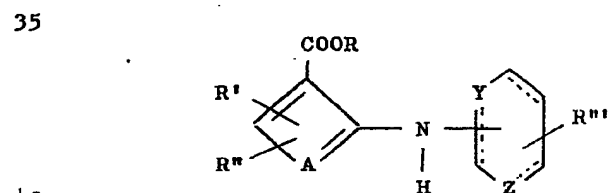
A titre d'exemples non limitatifs de métaux pouvant se trouver combinés dans les sels de l'invention, il peut être cité le sodium, le potassium, le lithium, le strontium, le calcium, le magnésium, l'aluminium, le fer, le zinc, le manganèse et le bismuth.

15 A titre d'exemples non limitatifs de bases azotées pouvant se trouver combinées dans les sels de l'invention, il peut être cité l'ammoniac, les amines primaires, secondaires ou tertiaires et les hétérocycles azotés.

Les composés utilisés dans les médicaments constituant la
20 présente invention sont facilement fabriqués par l'action d'un halogénure de salicyloyle défini par la formule générale suivante :



30 dans laquelle R''' et R''' sont comme il a été dit précédemment, X étant un halogène, sur une amine secondaire définie par la formule générale suivante :



dans laquelle A, R' , R'' , R''' , Y et Z sont comme il a été dit précédemment.

L'opération est effectuée, préférablement, dans un liquide inerte servant de solvant ou support comme, par exemple, un hydrocarbure, un éther-oxyde, un hétérocycle oxygéné, un N,N-dialcoylamide ou leurs mélanges et en présence d'un accepteur d'acide tel que, par exemple, une base minérale ou organique tertiaire, le dit accepteur pouvant constituer tout ou partie du solvant ou support.

La réaction peut être effectuée à la température ambiante ; on peut aussi opérer à une température différente en vue de ralentir ou accélérer la réaction et augmenter la qualité ou le rendement de l'opération.

On peut aussi utiliser un dérivé N-métallique de l'amine mise en oeuvre comme, par exemple, un dérivé sodé, celui-ci étant obtenu par l'action de l'hydrure ou de l'amidure de sodium.

Quelques exemples de préparation sont donnés ci-dessous à titre purement illustratif.

Exemple 1

Acide N-salicyloyl N-(trifluorométhyl-3 phényl)anthranilique

Dans 800 millilitres de benzène sec, on introduit 28,1 grammes (0,1 mole) d'acide N-(trifluorométhyl-3 phényl)anthranilique et 10,1 grammes (0,1 mole) de triéthylamine ; on agite à la température ambiante et ajoute, peu à peu et en agitant, 15,7 grammes (0,1 mole) de chlorure de salicyloyle ; on agite encore pendant 30 minutes, porte au reflux pendant 15 minutes et filtre pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine ; le filtrat est placé dans un évaporateur rotatif pour éliminer le benzène sous pression réduite ; le résidu est lavé plusieurs fois au pentane et séché sous vide.

On peut aussi opérer comme dans les exemples 5 et 9.

Exemple 2

Acide N-(méthyl-3 salicyloyl) N-(trifluorométhyl-3 phényl)anthranilique

On opère comme dans l'exemple 1 en utilisant 17,1 grammes (0,1 mole) de chlorure de méthyl-3 salicyloyle.

Exemple 3

Acide N-(diméthyl-3,6 salicyloyl) N-(trifluorométhyl-3 phényl)anthranilique

On opère comme dans l'exemple 1 en utilisant 18,5 grammes (0,1 mole) de chlorure de diméthyl-3,6 salicyloyle.

Exemple 4

Acide N-(méthyl-3 isopropyl-6 salicyloyl) N-(trifluorométhyl-3 phényl)anthranilique

On opère comme dans l'exemple 1 en utilisant 21,3 grammes (0,1 mole) de chlorure de méthyl-3 isopropyl-6 salicyloyle.

Exemple 5

Acide N-salicyloyl N-(dichloro-2,6 méthyl-3 phényl)anthranilique

Dans 500 millilitres de dioxanne, on introduit 29,6 grammes (0,1 mole) d'acide N-(dichloro-2,6 méthyl-3 phényl)anthranilique et 15,7 grammes (0,1 mole) de chlorure de salicyloyle ; on ajoute 10,1 grammes (0,1 mole) de triéthylamine et porte au reflux pendant 5 une heure ; on filtre bouillant pour éliminer le chlorhydrate d'amine puis évapore le dioxanne sous pression réduite. Le résidu est lavé plusieurs fois au pentane et séché sous vide.

On peut aussi opérer comme dans les exemples 1 et 9.

Exemple 6

10 Acide N-(méthyl-3 salicyloyl) N-(dichloro-2,6 méthyl-3 phényl)anthranilique

On opère comme dans l'exemple 5 en utilisant 17,1 grammes (0,1 mole) de chlorure de méthyl-3 salicyloyle.

Exemple 7

15 Acide N-(diméthyl-3,6 salicyloyl) N-(dichloro-2,6 méthyl-3 phényl)anthranilique

On opère comme dans l'exemple 5 en utilisant 18,5 grammes (0,1 mole) de chlorure de diméthyl-3,6 salicyloyle.

Exemple 8

20 Acide N-(méthyl-3 isopropyl-6 salicyloyl) N-(dichloro-2,6 méthyl-3 phényl)anthranilique

On opère comme dans l'exemple 5 en utilisant 21,3 grammes (0,1 mole) de méthyl-3 isopropyl-6 salicyloyle.

Exemple 9

25 Acide N-salicyloyl N-(diméthyl-2,3 phényl)anthranilique

Dans 450 millilitres de trichloréthylène, on introduit 24,1 grammes (0,1 mole) d'acide N-(diméthyl-2,3 phényl)anthranilique et 7,9 grammes (0,1 mole) de pyridine ; on ajoute 15,7 grammes (0,1 mole) de chlorure de salicyloyle ; on abandonne jusqu'au lendemain 30 puis porte au reflux pendant une heure ; le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite et le résidu est lavé avec 500 millilitres d'eau froide ; on essore et sèche dans un courant d'air chaud.

On peut aussi opérer comme dans les exemples 1 et 5.

35 Exemple 10

Acide N-(méthyl-3 salicyloyl) N-(diméthyl-2,3 phényl)anthranilique

On opère comme dans l'exemple 9 en utilisant 17,1 grammes (0,1 mole) de chlorure de méthyl-3 salicyloyle.

Exemple 11

40 Acide N-(diméthyl-3,6 salicyloyl) N-(diméthyl-2,3 phényl)anthranilique

On opère comme dans l'exemple 9 en utilisant 18,5 grammes (0,1 mole) de chlorure de diméthyl-3,6 salicyloyle.

Exemple 12

Acide N-(méthyl-3 isopropyl-6 salicyloyl) N-(diméthyl-2,3 phényl) anthranilique

On opère comme dans l'exemple 9 en utilisant 21,3 grammes
5 (0,1 mole) de chlorure de méthyl-3 isopropyl-6 salicyloyle.

Exemple 13

Acide (N-salicyloyl trifluorométhyl-3 anilino)-2 nicotinique

Dans 400 millilitres de chloroforme, on introduit 28,1 grammes
(0,1 mole) d'acide (trifluorométhyl-3 anilino)-2 nicotinique et
10 15,7 grammes (0,1 mole) de chlorure de salicyloyle ; on abandonne
jusqu'au lendemain puis porte au reflux pendant une heure ; le
chloroforme est éliminé par évaporation sous pression réduite et
le résidu est repris par 350 millilitres d'éthanol absolu chauffé
à 60/70°C ; on ajoute, avec précaution et en agitant, 30 millilitres
15 d'ammoniaque 28° Bé ; on agite pendant une heure puis élimine
l'éthanol et l'ammoniaque en excès par évaporation sous pression
réduite.

On peut aussi opérer comme dans les exemples 1, 5 et 9.

Exemple 14

20 Acide [N-(méthyl-3 salicyloyl)trifluorométhyl-3 anilino]-2 nicotinique

On opère comme dans l'exemple 13 en utilisant 17,1 grammes
(0,1 mole) de chlorure de méthyl-3 salicyloyle.

Exemple 15

25 Acide [N-(diméthyl-3,6 salicyloyl)trifluorométhyl-3 anilino]-2 nicotinique

On opère comme dans l'exemple 13 en utilisant 18,5 grammes
(0,1 mole) de chlorure de diméthyl-3,6 salicyloyle.

Exemple 16

30 Acide [N-(méthyl-3 isopropyl-6 salicyloyl)trifluorométhyl-3 anilino]-2 nicotinique

On opère comme dans l'exemple 13 en utilisant 21,3 grammes
(0,1 mole) de chlorure de méthyl-3 isopropyl-6 salicyloyle.

Exemple 17

35 Acide N-salicyloyl N-(dichloro-2,3 phényl)anthranilique

On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 28,1 grammes
(0,1 mole) d'acide N-(dichloro-2,3 phényl)anthranilique.

Exemple 18

Acide N-salicyloyl N-(chloro-2 diméthyl-5,6 phényl)anthranilique

40 On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 27,6 grammes
(0,1 mole) d'acide N-(chloro-2 diméthyl-5,6 phényl)anthranilique.

Exemple 19

Acide N-salicyloyl N-(méthyl-3 phényl)anthranilique

On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 22,7 grammes (0,1 mole) d'acide N-(méthyl-3 phényl)anthranilique.

Exemple 20

Acide N-salicyloyl N-(dichloro-2,6 méthylthio-3 phényl)anthranilique

- 5 On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 32,8 grammes (0,1 mole) d'acide N-(dichloro-2,6 méthylthio-3 phényl)anthranilique.

Exemple 21

Acide N-salicyloyl N-(diméthyl-2,6 méthylthio-3 phényl)anthranilique

- 10 On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 28,7 grammes (0,1 mole) d'acide N-(diméthyl-2,6 méthylthio-3 phényl)anthranilique.

Exemple 22

Acide N-salicyloyl N-(méthoxyméthyl-3 phényl)anthranilique

- 15 On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 25,7 grammes (0,1 mole) d'acide N-(méthoxyméthyl-3 phényl)anthranilique.

Exemple 23

Acide N-salicyloyl N-(chloro-2 méthylthio-3 phényl)anthranilique

- 20 On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 29,3 grammes (0,1 mole) d'acide N-(chloro-2 méthylthio-3 phényl)anthranilique.

Exemple 24

Acide N-salicyloyl N-(diméthyl-2,6 acétoxyméthyl-3 phényl)anthranilique

- 25 On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 31,3 grammes (0,1 mole) d'acide N-(diméthyl-2,6 acétoxyméthyl-3 phényl)anthranilique.

Exemple 25

Acide N-salicyloyl (méthyl-2 nitro-3 phényl)anthranilique

- 30 On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 27,2 grammes (0,1 mole) d'acide (méthyl-2 nitro-3 phényl)anthranilique.

Exemple 26

Acide N-salicyloyl N-(diméthyl-2,5 cyclohexyl)anthranilique

- 35 On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 24,7 grammes (0,1 mole) d'acide N-(diméthyl-2,5 cyclohexyl)anthranilique.

Exemple 27

Acide N-salicyloyl N-(pyrimidinyl-6)anthranilique

- 40 On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 21,5 grammes (0,1 mole) d'acide N-(pyrimidinyl-6)anthranilique.

Exemple 28

Acide N-salicyloyl N-(chloro-5 propyl-2 pyrimidinyl-6)anthranilique

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant 29,2 grammes (0,1 mole) d'acide N-(chloro-5 propyl-2 pyrimidinyl-6) anthranilique.

Exemple 29

- 5 Acide N-salicyloyl N-(éthoxy-4 méthyl-2 pyrimidinyl-6)anthranilique
On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant 27,3 grammes (0,1 mole) d'acide N-(éthoxy-4 méthyl-2 pyrimidinyl-6) anthranilique.

Exemple 30

- 10 Acide N-salicyloyl N-(méthyl-2 nitro-5 pyrimidinyl-6)anthranilique
On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant 27,4 grammes (0,1 mole) d'acide N-(méthyl-2 nitro-5 pyrimidinyl-6) anthranilique.

Exemple 31

- 15 Acide N-salicyloyl N-(méthyl-6 pyridyl-2)anthranilique
On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant 22,8 grammes (0,1 mole) d'acide N-(méthyl-6 pyridyl-2)anthranilique.

Exemple 32

- Acide N-salicyloyl N-(diméthyl-4,6 pyrimidinyl-2)anthranilique
20 On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant 24,3 grammes (0,1 mole) d'acide N-(diméthyl-4,6 pyrimidinyl-2)anthranilique.

Exemple 33

- Acide N-salicyloyl N-(diméthyl-4,6 pyridyl-2)anthranilique
25 On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant 24,2 grammes (0,1 mole) d'acide N-(diméthyl-4,6 pyridyl-2)anthranilique.

Exemple 34

- Acide N-salicyloyl N-(chloro-4 méthyl-6 pyridyl-2)anthranilique
On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant
30 26,2 grammes (0,1 mole) d'acide N-(chloro-4 méthyl-6 pyridyl-2) anthranilique.

Exemple 35

- Acide (N-salicyloyldiméthyl-2,3 anilino)-2 nicotinique
On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant
35 24,2 grammes (0,1 mole) d'acide (diméthyl-2,3 anilino)-2 nicotinique.

Exemple 36

- Acide (N-salicyloyl trifluorométhyl-3 anilino)-4 nicotinique
On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant
28,2 grammes (0,1 mole) d'acide (trifluorométhyl-3 anilino)-4
40 nicotinique.

Exemple 37

- Acide (N-salicyloyl chloro-4 méthyl-2 anilino)-2 nicotinique
On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant
26,3 grammes (0,1 mole) d'acide (chloro-4 méthyl-2 anilino)-2

nicotinique.

Exemple 38

Acide (N-salicyloyl méthyl-2 nitro-3 anilino)-2 nicotinique

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant
5 27,3 grammes (0,1 mole) d'acide (méthyl-2 nitro-3 anilino)-2
nicotinique.

Exemple 39

Acide N-salicyloyl (chloro-2 nitro-4 anilino)-2 nicotinique

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant
10 29,5 grammes (0,1 mole) d'acide (chloro-2 nitro-4 anilino)-2
nicotinique.

Exemple 40

Acide N-salicyloyl (méthyl-2 nitro-3 anilino)-4 nicotinique

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant 28,2
15 grammes (0,1 mole) d'acide (méthyl-2 nitro-3 anilino)-4 nicotinique.

Exemple 41

Acide N-salicyloyl (chloro-4 nitro-2 anilino)-2 nicotinique

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant
29,5 grammes (0,1 mole) d'acide (chloro-4 nitro-2 anilino)-2
20 nicotinique.

Exemple 42

Acide N-salicyloyl (dichloro-2,6 nitro-4 anilino)-2 nicotinique

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant 33
grammes (0,1 mole) d'acide (dichloro-2,6 nitro-4 anilino)-2
25 nicotinique.

Exemple 43

Acide N-salicyloyl (méthoxy-2 nitro-4 anilino)-2 nicotinique

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant
31,7 grammes (0,1 mole) d'acide (méthoxy-2 nitro-4 anilino)-2
30 nicotinique.

Exemple 44

Acide N-salicyloyl (méthyl-2 nitro-5 anilino)-2 nicotinique

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant
27,3 grammes (0,1 mole) d'acide (méthyl-2 nitro-5 anilino)-2
35 nicotinique.

Exemple 45

Acide N-salicyloyl (méthyl-4 nitro-2 anilino)-2 nicotinique

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant
27,3 grammes (0,1 mole) d'acide (méthyl-4 nitro-2 anilino)-2
40 nicotinique.

Exemple 46

Acide N-salicyloyl (dinitro-2,4 anilino)-2 nicotinique

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant
30,4 grammes (0,1 mole) d'acide (dinitro-2,4 anilino)-2 nicotinique.

Exemple 47Acide N-salicyloyl (dinitro-2,4 fluoro-5 anilino)-2 nicotinique

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant
32,2 grammes (0,1 mole) d'acide (dinitro-2,4 fluoro-5 anilino)-2
5 nicotinique.

Exemple 48Acide N-salicyloyl (diméthyl-4,5 nitro-2 anilino)-2 nicotinique

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant
28,7 grammes (0,1 mole) d'acide (diméthyl-4,5 nitro-2 anilino)-2
10 nicotinique.

Exemple 49Acide N-salicyloyl (méthyl-4 nitro-2 anilino)-4 nicotinique

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant
27,3 grammes (0,1 mole) d'acide (méthyl-4 nitro-2 anilino)-4
15 nicotinique.

Exemple 50Acide N-salicyloyl (nitro-3 anilino)-4 nicotinique

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9, et 13 en utilisant
25,9 grammes (0,1 mole) d'acide (nitro-3 anilino)-4 nicotinique.
20

Exemple 51Acide (N-salicyloyl diméthyl-2,5 cyclohexylamino)-2 nicotinique

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant
24,8 grammes (0,1 mole) d'acide (diméthyl-2,5 cyclohexylamino)-2
25 nicotinique.

Exemple 52Acide [N-salicyloyl (méthyl-6 pyridyl-2)amino]-2 nicotinique

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant
23 grammes (0,1 mole) d'acide [(méthyl-6 pyridyl-2)amino]-2
30 nicotinique.

Exemple 53Acide [N-salicyloyl (diméthyl-4,6 pyridyl-2)amino]-2 nicotinique

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant
24,3 grammes (0,1 mole) d'acide [(diméthyl-4,6 pyridyl-2)amino]-2
35 nicotinique.

Exemple 54Acide [N-salicyloyl (diméthyl-4,6 pyrimidinyl-2)amino]-2 nicotinique

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant
24,4 grammes (0,1 mole) d'acide [(diméthyl-4,6 pyrimidinyl-2)
40 amino]-2 nicotinique.

Exemple 55Acide [N-salicyloyl (chloro-4 méthyl-6 pyridyl-2)amino]-2 nicotinique

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant

26,4 grammes (0,1 mole) d'acide $\text{[(chloro-4 méthyl-6 pyridyl-2) amino]-2}$ nicotinique.

Exemple 56

Acide $\text{[N-salicyloyl N-(chloro-5 pyridyl-2) amino]-2}$ nicotinique

- 5 On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant 25 grammes (0,1 mole) d'acide $\text{[(chloro-5 pyridyl-2) amino]-2}$ nicotinique.

Exemple 57

Acide $\text{[N-salicyloyl N-(méthoxy-2 pyridyl-5) amino]-2}$ nicotinique

- 10 On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant 24,5 grammes (0,1 mole) d'acide $\text{[(méthoxy-2 pyridyl-5) amino]-2}$ nicotinique.

Exemple 58

Acide $\text{[N-salicyloyl N-(diméthyl-4,6 pyrimidinyl-2) amino]-4}$

- 15 nicotinique

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant 24,4 grammes (0,1 mole) d'acide $\text{[(diméthyl-4,6 pyrimidinyl-2) amino]-4}$ nicotinique.

Exemple 59

- 20 Acide $\text{[N-salicyloyl N-(chloro-4 méthyl-6 pyridyl-2) amino]-4}$ nicotinique

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant 26,4 grammes (0,1 mole) d'acide $\text{[(chloro-4 méthyl-6 pyridyl-2) amino]-4}$ nicotinique.

- 25 Exemple 60

Acide $\text{[N-salicyloyl N-(méthyl-6 pyridyl-2) amino]-4}$ nicotinique

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant 22,9 grammes (0,1 mole) d'acide $\text{[(méthyl-6 pyridyl-2) amino]-4}$ nicotinique.

- 30 Exemple 61

(N-salicyloyl diméthyl-2,3 anilino)-4 carboxy-5 pyrimidine

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant 24,3 grammes (0,1 mole) de carboxy-5 (diméthyl-2,3 anilino)-4 pyrimidine.

- 35 Exemple 62

(N-salicyloyl trifluorométhyl-3 anilino)-4 carboxy-5 pyrimidine

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant 28,3 grammes (0,1 mole) de carboxy-5 (trifluorométhyl-3 anilino)-4 pyrimidine.

- 40 Exemple 63

(N-salicyloyl trifluorométhyl-3 anilino)-3 carboxy-4 thiophène

On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 27,2 grammes (0,1 mole) de carboxy-4 (trifluorométhyl-3 anilino)-3 thiophène.

Exemple 64

(N-salicyloyl diméthyl-2,6 anilino)-3 carboxy-4 thiophène

On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 23,1 grammes (0,1 mole) de carboxy-4 (diméthyl-2,6 anilino)-3 thiophène.

5

Exemple 65

(N-salicyloyl diméthyl-3,4 anilino)-3 carboxy-4 thiophène

On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 23,1 grammes (0,1 mole) de carboxy-4 (diméthyl-3,4 anilino)-3 thiophène.

Exemple 66

10 (N-salicyloyl diméthyl-2,3 anilino)-3 carboxy-4 thiophène

On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 23,1 grammes (0,1 mole) de carboxy-4 (diméthyl-2,3 anilino)-3 thiophène.

Exemple 67

(N-salicyloyl chloro-2 méthyl-3 anilino)-3 carboxy-4 thiophène

15 On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 25,2 grammes (0,1 mole) de carboxy-4 (chloro-2 méthyl-3 anilino)-3 thiophène.

Exemple 68

(N-salicyloyl chloro-2 méthyl-6 anilino)-3 carboxy-4 thiophène

20 On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 25,2 grammes (0,1 mole) de carboxy-4 (chloro-2 méthyl-6 anilino)-3 thiophène.

Exemple 69

(N-salicyloyl dichloro-2,6 anilino)-3 carboxy-4 thiophène

25 On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 27,2 grammes (0,1 mole) de carboxy-4 (dichloro-2,6 anilino)-3 thiophène.

Exemple 70

(N-salicyloyl dichloro-2,3 anilino)-3 carboxy-4 thiophène

30 On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 27,2 grammes (0,1 mole) de carboxy-4 (dichloro-2,3 anilino)-3 thiophène.

Exemple 71

(N-salicyloyl dichloro-2,4 méthyl-5 anilino)-3 carboxy-4 thiophène

35 On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 28,6 grammes (0,1 mole) de carboxy-4 (dichloro-2,4 méthyl-5 anilino)-3 thiophène.

Exemple 72

(N-salicyloyl trifluorométhyl-2 anilino)-3 carboxy-4 thiophène

40 On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 27,2 grammes (0,1 mole) de carboxy-4 (trifluorométhyl-2 anilino)-3 thiophène.

Exemple 73

(N-salicyloyl chloro-2 trifluorométhyl-5 anilino)-3 carboxy-4 thiophène

On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 30,6

(0,1 mole) de carboxy-4 (chloro-2 trifluorométhyl-5 anilino)-3 thiophène.

Exemple 74

5 (N-salicyloyl chloro-4 trifluorométhyl-3 anilino)-3 carboxy-4 thiophène

On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 30,6 grammes (0,1 mole) de carboxy-4 (chloro-4 trifluorométhyl-3 anilino)-3 thiophène.

Exemple 75

10 (N-salicyloyl trichloro-2,4,6 méthyl-5 anilino)-3 carboxy-4 thiophène

On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 32,1 grammes (0,1 mole) de carboxy-4 (trichloro-2,4,6 méthyl-5 anilino)-3 thiophène.

Exemple 76

15 (N-salicyloyl diméthyl-2,3 anilino)-4 diméthyl-2,6 carboxy-4 pyrimidine

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant 27,1 grammes (0,1 mole) de (diméthyl-2,3 anilino)-4 diméthyl-2,6 carboxy-4 pyrimidine.

20 Exemple 77

(N-salicyloyl diméthyl-2,3 anilino)-4 méthylthio-2 carboxy-4 pyrimidine

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant 28,9 grammes (0,1 mole) de (diméthyl-2,3 anilino)-4 méthylthio-2 carboxy-4 pyrimidine.

Exemple 78

Acide N-salicyloyl N-(trifluorométhyl-3 phényl) méthyl-4 anthranilique

On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 29,5 grammes (0,1 mole) d'acide N-(trifluorométhyl-3 phényl)méthyl-4 anthranilique.

Exemple 79

Acide N-salicyloyl N-(trifluorométhyl-3 phényl) chloro-4 anthranilique

On opère comme dans les exemples 1, 5 et 9 en utilisant 31,6 grammes (0,1 mole) d'acide N-(trifluorométhyl-3 phényl) chloro-4 anthranilique.

Exemple 80

40 [N-salicyloyl N-(méthyl-6 pyridyl-2)amino]-3 carboxy-4 thiophène

On opère comme dans les exemples 1, 5, 9 et 13 en utilisant 23,4 grammes (0,1 mole) de [N-méthyl-6 pyridyl-2)amino]-3 carboxy-4 thiophène.

Dans leurs applications thérapeutiques, les composés précédemment définis peuvent être employés sous toutes les formes, soit

seuls, soit réunis par deux ou plus ; ils peuvent aussi être employés sous forme de compositions liquides ou solides.

Une composition peut être constituée par un ou plusieurs produits de l'invention, en mélange avec un ou plusieurs produits inertes et/ou un ou des produits possédant une ou des activités similaires ou étrangères à celles faisant l'objet de l'invention.

Une composition liquide peut être, par exemple, une solution ou une suspension ou une dispersion dans l'eau ou dans un liquide approprié quelconque.

10 Une composition solide peut, par exemple, être présentée sous forme de poudre, de granulés, de comprimés, d'agglomérés ou de doses contenant l'une ou l'autre de ces formes.

L'invention vise plus particulièrement les compositions se présentant sous les formes pharmaceutiques connues telles que, par exemple, les comprimés, dragées, cachets, capsules, suppositoires 15 contenant chacun 0,005 à 1 gramme d'un ou plusieurs des composés sus-définis ou les solutés buvables ou injectables ou les onguents contenant 0,1 à 10 % d'un ou plusieurs des dits composés.

Quelques exemples de présentations pharmaceutiques sont donnés 20 ci-après ; ces exemples sont purement illustratifs et ne limitent en rien l'invention.

I - Comprimé

Acide N-salicyloyl N-(trifluorométhyl-3 phényl)anthranilique	50 mg
Amidon	48 mg
25 Stéarate de magnésium	2 mg

II - Dragées

Acide N-salicyloyl N-(diméthyl-2,3 phényl)anthranilique	100 mg
Lactose	100 mg
Amidon	86 mg
30 Stéarate de magnésium	5 mg
Sucre	110 mg
Gomme laque	5 mg
Jaune citrazine, pour mémoire	

III - Comprimé

35 N-salicyloyl N-(diméthyl-2,3 phényl)anthranilate d'aluminium	150 mg
Amidon	200 mg
Silice colloïdale	40 mg
Stéarate de magnésium	10 mg

IV - Onguent à 2 %

40 N-salicyloyl N-(dichloro-2,6 méthyl-3 phényl)anthranilate de diéthylamine	3 g
Suspension de polyéthylène à 5 % dans l'huile de paraffine	97 g

V - Soluté injectable à 0,5 %

N-salicyloyl N-(trifluorométhyl-3 phényl)anthranilate de sodium	10 mg
---	-------

Eau bidistillée : Q.S.P. 2 ml

VI - Soluté buvable à 1 %

(N-salicyloyl trifluorométhyl-3 anilino)-2 nicotinate de diéthanolamine

1 g

5 Sucre

8 g

Aromatisant et colorant, pour mémoire

Eau : Q.S.P. 100 grammes

VII - Capsule

Acide N-salicyloyl(trifluorométhyl-3 anilino)-2 nicotinique

100 mg

10 Lactose

100 mg

VIII - Suppositoire

N-salicyloyl N-(trifluorométhyl-3 phényl)anthranilate de diméthylaminoéthanol

200 mg

Huile végétale hydrogénée

1 800 mg

15

RESUME

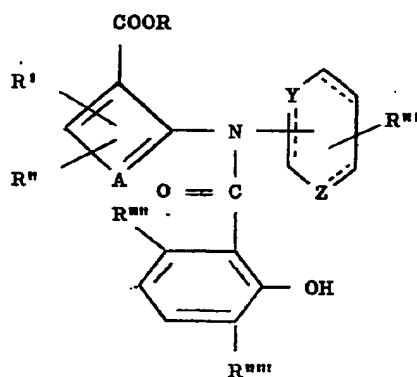
L'invention concerne :

1°. A titre de médicaments nouveaux, les composés définis par la formule générale suivante :

20

25

30



dans laquelle A représente une chaîne homocarbonée ou hétérocarbonée choisie parmi les suivantes :

35

=CH-CH=CH-
=N-CH=CH-
=CH-CH=N-
=N-CH=N-
=CH-S-

40

de sorte que le noyau contenant A peut être un benzène, une pyridine, une pyrimidine ou un thiophène.

R représente un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle ;

R' représente une substitution facultative sur un atome de carbone quelconque du noyau, cette substitution pouvant être un halogène ou un reste alcoyle ;

R" représente une substitution facultative sur un atome de carbone quelconque du noyau, cette substitution pouvant être un reste alcoyle, un groupe alcoxy ou un groupe alcoylthio ;

- R''' représente une ou plusieurs substitutions facultatives pouvant
 5 être un ou des restes alcoyle et/ou un ou des restes trifluorométhyle et/ou un ou des halogènes et/ou un ou des groupes nitro et/ou un ou des groupes alcoxy et/ou un ou des groupes alcoylthio et/ou un ou des groupes alcoxyméthyle et/ou un ou des groupes alcoylthiométhyle et/ou un ou des groupes acyloxyméthyle ;
 10 R''' représente un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle ;
 R''' représente un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle ;
 Y représente un atome d'azote ou un groupe CH ;
 Z représente un atome d'azote ou un groupe CH ;
 Y et Z peuvent aussi représenter chacun un groupe CH₂, les liaisons
 15 en pointillés étant alors inexistantes.

2°. A titre de médicaments nouveaux, les composés ci-après énumérés :

- 1'acide N-salicyloyl N-(trifluorométhyl-3 phényl)anthranilique ;
- 1'acide N-(méthyl-3 salicyloyl) N-(trifluorométhyl-3 phényl)anthranilique ;
- 20 - 1'acide N-(diméthyl-3,6 salicyloyl) N-(trifluorométhyl-3 phényl)anthranilique ;
- 1'acide N-(méthyl-3 isopropyl-6 salicyloyl) N-(trifluorométhyl-3 phényl)anthranilique ;
- 25 - 1'acide N-salicyloyl N-(dichloro-2,6 méthyl-3 phényl)anthranilique ;
- 1'acide N-(méthyl-3 salicyloyl) N-(dichloro-2,6 méthyl-3 phényl)anthranilique ;
- 1'acide N-(diméthyl-3,6 salicyloyl) N-(dichloro-2,6 méthyl-3 phényl)anthranilique ;
- 30 - 1'acide N-(méthyl-3 isopropyl-6 salicyloyl) N-(dichloro-2,6 méthyl-3 phényl)anthranilique ;
- 1'acide N-salicyloyl N-(diméthyl-2,3 phényl)anthranilique ;
- 1'acide N-(méthyl-3 salicyloyl) N-(diméthyl-2,3 phényl)anthranilique ;
- 1'acide N-(diméthyl-3,6 salicyloyl) N-(diméthyl-2,3 phényl)anthranilique ;
- 35 - 1'acide N-(méthyl-3 isopropyl-6 salicyloyl) N-(diméthyl-2,3 phényl)anthranilique ;
- 1'acide (N-salicyloyl trifluorométhyl-3 anilino)-2 nicotinique ;
- 1'acide [N-(méthyl-3 salicyloyl)trifluorométhyl-3 anilino]-2 nicotinique ;
- 40 - 1'acide [N-(diméthyl-3,6 salicyloyl)trifluorométhyl-3 anilino]-2 nicotinique ;
- 1'acide [N-(méthyl-3 isopropyl-6 salicyloyl)trifluorométhyl-3 anilino]-2 nicotinique ;

- 1'acide N-salicyloyl N-(dichloro-2,3 phényl)anthranilique ;
- 1'acide N-salicyloyl N-(chloro-2 diméthyl-5,6 phényl)anthranilique ;
- 1'acide N-salicyloyl N-(méthyl-3 phényl)anthranilique ;
- 1'acide N-salicyloyl N-(dichloro-2,6 méthylthio-3 phényl)
- 5 anthranilique ;
- 1'acide N-salicyloyl N-(diméthyl-2,6 méthylthio-3 phényl)
- anthranilique ;
- 1'acide N-salicyloyl N-(méthoxyméthyl-3 phényl)anthranilique ;
- 1'acide N-salicyloyl N-(chloro-2 méthylthio-3 phényl)anthranilique ;
- 10 - 1'acide N-salicyloyl N-(diméthyl-2,6 acétoxyméthyl-3 phényl)
- anthranilique ;
- 1'acide N-salicyloyl (méthyl-2 nitro-3 phényl)anthranilique ;
- 1'acide N-salicyloyl N-(diméthyl-2,5 cyclohexyl)anthranilique ;
- 1'acide N-salicyloyl N-(pyrimidinyl-6)anthranilique ;
- 15 - 1'acide N-salicyloyl N-(chloro-5 propyl-2 pyrimidinyl-6)
- anthranilique ;
- 1'acide N-salicyloyl N-(éthoxy-4 méthyl-2 pyrimidinyl-6)
- anthranilique ;
- 1'acide N-salicyloyl N-(méthyl-2 nitro-5 pyrimidinyl-6)anthranili-
- 20 que ;
- 1'acide N-salicyloyl N-(méthyl-6 pyridyl-2)anthranilique ;
- 1'acide N-salicyloyl N-(diméthyl-4,6 pyrimidinyl-2)anthranilique ;
- 1'acide N-salicyloyl N-(diméthyl-4,6 pyridyl-2)anthranilique ;
- 1'acide N-salicyloyl N-(chloro-4 méthyl-6 pyridyl-2)anthranilique ;
- 25 - 1'acide (N-salicyloyldiméthyl-2,3 anilino)-2 nicotinique ;
- 1'acide (N-salicyloyl trifluorométhyl-3 anilino)-4 nicotinique ;
- 1'acide (N-salicyloyl chloro-4 méthyl-2 anilino)-2 nicotinique ;
- 1'acide (N-salicyloyl méthyl-2 nitro-3 anilino)-2 nicotinique ;
- 1'acide N-salicyloyl (chloro-2 nitro-4 anilino)-2 nicotinique ;
- 30 - 1'acide N-salicyloyl (méthyl-2 nitro-3 anilino)-4 nicotinique ;
- 1'acide N-salicyloyl (chloro-4 nitro-2 anilino)-2 nicotinique ;
- 1'acide N-salicyloyl (dichloro-2,6 nitro-4 anilino)-2 nicotinique ;
- 1'acide N-salicyloyl (méthoxy-2 nitro-4 anilino)-2 nicotinique ;
- 1'acide N-salicyloyl (méthyl-2 nitro-5 anilino)-2 nicotinique ;
- 35 - 1'acide N-salicyloyl (méthyl-4 nitro-2 anilino)-2 nicotinique ;
- 1'acide N-salicyloyl (dinitro-2,4 anilino)-2 nicotinique ;
- 1'acide N-salicyloyl (dinitro-2,4 fluoro-5 anilino)-2 nicotinique ;
- 1'acide N-salicyloyl (diméthyl-4,5 nitro-2 anilino)-2 nicotinique ;
- 1'acide N-salicyloyl (méthyl-4 nitro-2 anilino)-4 nicotinique ;
- 40 - 1'acide N-salicyloyl (nitro-3 anilino)-4 nicotinique ;
- 1'acide (N-salicyloyl diméthyl-2,5 cyclohexylamino)-2 nicotinique ;
- 1'acide \int N-salicyloyl (méthyl-6 pyridyl-2)amino \int -2 nicotinique ;
- 1'acide \int N-salicyloyl (diméthyl-4,6 pyridyl-2)amino \int -2
- nicotinique ;

- 1'acide $\left[\text{N-salicyloyl (diméthyl-4,6 pyrimidiny1-2)amino} \right]_{-2}$ nicotinique ;
- 1'acide $\left[\text{N-salicyloyl (chloro-4 méthyl-6 pyridyl-2)amino} \right]_{-2}$ nicotinique ;
- 5 - 1'acide $\left[\text{N-salicyloyl N-(chloro-5 pyridyl-2)amino} \right]_{-2}$ nicotinique ;
- 1'acide $\left[\text{N-salicyloyl N-(méthoxy-2 pyridyl-5)amino} \right]_{-2}$ nicotinique ;
- 1'acide $\left[\text{N-salicyloyl N-(diméthyl-4,6 pyrimidiny1-2)amino} \right]_{-4}$ nicotinique ;
- 1'acide $\left[\text{N-salicyloyl N-(chloro-4 méthyl-6 pyridyl-2)amino} \right]_{-4}$ nicotinique ;
- 10 - 1'acide $\left[\text{N-salicyloyl N-(méthyl-6 pyridyl-2)amino} \right]_{-4}$ nicotinique ;
- (N-salicyloyl diméthyl-2,3 anilino)-4 carboxy-5 pyrimidine ;
- (N-salicyloyl trifluorométhyl-3 anilino)-4 carboxy-5 pyrimidine ;
- (N-salicyloyl trifluorométhyl-3 anilino)-3 carboxy-4 thiophène ;
- 15 - (N-salicyloyl diméthyl-2,6 anilino)-3 carboxy-4 thiophène ;
- (N-salicyloyl diméthyl-3,4 anilino)-3 carboxy-4 thiophène ;
- (N-salicyloyl diméthyl-2,3 anilino)-3 carboxy-4 thiophène ;
- (N-salicyloyl chloro-2 méthyl-3 anilino)-3 carboxy-4 thiophène ;
- (N-salicyloyl chloro-2 méthyl-6 anilino)-3 carboxy-4 thiophène ;
- 20 - (N-salicyloyl dichloro-2,6 anilino)-3 carboxy-4 thiophène ;
- (N-salicyloyl dichloro-2,3 anilino)-3 carboxy-4 thiophène ;
- (N-salicyloyl dichloro-2,4 méthyl-5 anilino)-3 carboxy-4 thiophène ;
- (N-salicyloyl trifluorométhyl-2 anilino)-3 carboxy-4 thiophène ;
- (N-salicyloyl chloro-2 trifluorométhyl-5 anilino)-3 carboxy-4 thiophène ;
- 25 - (N-salicyloyl chloro-4 trifluorométhyl-3 anilino)-3 carboxy-4 thiophène ;
- (N-salicyloyl trichloro-2,4,6 méthyl-5 anilino)-3 carboxy-4 thiophène ;
- 30 - (N-salicyloyl diméthyl-2,3 anilino)-4 diméthyl-2,6 carboxy-4 pyrimidine ;
- (N-salicyloyl diméthyl-2,3 anilino)-4 méthylthio-2 carboxy-4 pyrimidine ;
- 1'acide N-salicyloyl N-(trifluorométhyl-3 phényl)méthyl-4 anthranilique ;
- 35 - 1'acide N-salicyloyl N-(trifluorométhyl-3 phényl) chloro-4 anthranilique ;
- $\left[\text{N-salicyloyl N-(méthyl-6 pyridyl-2)amino} \right]_{-3}$ carboxy-4 thiophène.
- 3°. A titre de médicaments nouveaux, les sels formés entre les
- 40 acides dits en 1° et 2° et les métaux ou les bases azotées.
- 4°. A titre de médicaments nouveaux, les sels formés entre les composés dits en 1° et 2° possédant une fonction basique et les acides organiques ou minéraux.

5°. A titre de médicaments nouveaux, les compositions pharmaceutiquement acceptables comprenant un ou plusieurs des composés dits de 1° à 4°.

6°. A titre de médicaments nouveaux, les composés dits de 1° à 4°
5 et les compositions dites en 5° lorsqu'ils sont présentés sous une forme pharmaceutique connue et, notamment, sous celle d'un comprimé, d'une dragée, d'un suppositoire, d'un cachet, d'une capsule, d'un soluté buvable ou injectable ou d'un onguent.

7°. Une forme d'administration interne contenant 0,005 à 1 gramme
10 d'un ou plusieurs des composés définis de 1° à 4° par unité.

8°. Une forme d'administration interne contenant 0,1 à 10 % d'un ou plusieurs des composés définis de 1° à 4°.

9°. Une forme d'administration externe contenant 0,1 à 10 % d'un ou plusieurs des composés définis de 1° à 4°.

N° 7.699 M

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTE

**Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du
médicaments : néant**

Documents illustrant l'état de la technique en la matière :

- Brevet français (B.S.M.) n° 4.598 M.